

## Excreción urinaria de calcio(II) en una población infantil

C. Vargas, J. A. Sánchez, R. Muley<sup>a</sup>, C. Coca, P. Gómez, A. Martínez

### Resumen

*Aproximadamente el 90 % de los cálculos renales que se presentan en el adulto contienen calcio como componente principal. De éstos, el 30-40 % se cree que están producidos por una hiper calciuria idiopática que pudiera haber tenido su comienzo en la niñez.*

*El presente estudio se emprendió con el objetivo de valorar la excreción urinaria de calcio(II) en una población de niños sanos para tener unos valores de referencia propios, así como evaluar el cociente [calcio(II)] / [creatinin] en orina de una micción, como una magnitud bioquímica para la detección precoz de hiper calciurias.*

*Los resultados de los valores de referencia obtenidos coinciden con la mayoría de los autores consultados y el estudio de correlación entre el índice [calcio(II)] / [creatinin] en orina de una micción y la excreción de calcio(II) en 24 horas, concluye que es una magnitud fiable para la detección precoz de hiper calciurias y evita la recogida de orina de 24 horas, tan engorrosa y poco fiable en niños.*

### Introducción

La hiper calciuria sin evidencia de hiper calcemia u otra causa conocida, como acidosis tubular renal, intoxicación por vitamina D, inmovilización, ingestión excesiva de calcio(II), hipertiroidismo, sarcoidosis, etc., es la anomalía metabólica más frecuentemente asociada a nefrolitiasis en adultos<sup>(1)</sup>.

Probablemente, estas hiper calciurias idiopáticas, que muchas veces generan cálculos, han tenido su comienzo

### Summary

*Most of the renal calculi that appear in the adult contain calcium as the main component. A 30-40 % of these calculi could be produced by idiopathic hyper calciuria, that may base its origen in childhood.*

*The aim of this work was to study the urinary calcium(II) excretion in healthy children in order to have our own reference values and the correlation study between urine sample and 24 hours calcium(II) excretion concluded that it is a accurate parameter in the screening of hyper calciurias and avoid the 24 hours urine collections so cumbersome and misleading in children.*

en la niñez de una forma asintomática<sup>(2,3,4,5)</sup>. En este supuesto, un diagnóstico precoz asociado a un tratamiento adecuado contribuiría a reducir el porcentaje de litiasis renal en el adulto.

Dada la dificultad que entraña la recogida de orina de 24 horas en niños, varios autores han estudiado la posibilidad de simplificar el problema buscando otros modos de expresar la eliminación urinaria de calcio(II) y que, como ventajas adicionales, minimicen los errores de recogida de orina y las diferencias en pacientes con distinta masa y superficie corporal. Así Nordin<sup>(6)</sup> propuso la expresión de la eliminación urinaria de calcio(II) como cociente entre las concentraciones urinarias de calcio(II) y creatinina ([calcio(II)] / [creatinin]), que sería comparable en muestras de una micción aislada y de 24 horas. Este cociente está basado en que, siendo la creatinina endógena un metabolito nitrogenado estrechamente relacionado con la masa corporal, se convertía en una magnitud de referencia adecuada.

Servicios de Bioquímica.

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología pediátrica. Hospital Materno-Infantil «12 de Octubre». Carretera de Andalucía, km. 5,4. Madrid 28041.

Recepción 5-11-87

Aceptado 10/5/89

Con estos antecedentes nuestro propósito ha sido doble: por una parte estudiar la excreción urinaria de calcio(II), en la población infantil a la que tenemos acceso, con objeto de establecer unos valores de referencia propios, y por otra parte la evaluación de una magnitud bioquímica tan sencilla como es el cociente [calcio(II)] / [creatininio] en orina de una micción.

Para ello hemos contado con una población de niños supuestamente sanos y otra población con diversos problemas renales, preferentemente hipercalciurias y nefrolitiasis. En ambos grupos se han estudiado las magnitudes bioquímicas básicas que miden la excreción urinaria de calcio(II) y se ha realizado un estudio de correlación entre el cociente [calcio(II)] / [creatininio] en orina de una micción y la excreción de calcio(II) en 24 horas.

## Material y métodos

La población la componen 250 niños de edades comprendidas entre 1 y 14 años procedentes de consultas externas del Hospital «12 de Octubre» divididos en dos grupos:

a) 170 niños supuestamente sanos sin evidencia clínica de enfermedad renal y con una edad de  $7,18 \pm 3,17$  ( $\bar{x} \pm s$ ).

b) 80 niños con diversos problemas renales, ya diagnosticados: hipercalciurias idiopáticas ( $n=16$ ), litiasis ( $n=8$ ), nefrocalcinosis ( $n=6$ ), hematurias y microhematurias ( $n=13$ ), infecciones urinarias ( $n=105$ ), reflujo vesico-ureterales ( $n=7$ ); y con una edad de  $7,55 \pm 2,93$  ( $\bar{x} \pm s$ ).

Las edades de ambos grupos no presentaban diferencias significativas. A todos los niños se les extrajo sangre en ayunas con sistema Vacutainer®, sin estasis venosa. También se recogió la primera orina de la mañana, anotando la hora de recogida; a partir de aquí, se ha recogido la orina de las 24 horas siguientes. En todas las muestras se ha determinado calcio(II) y creatininio. La concentración de calcio(II) en suero se ha determinado en un analizador SMAC (Technicon) por el método de *o*-cresoltaleína complexona, adaptado por Gitelman<sup>(7)</sup>; en orina se ha efectuado en un analizador Centrifichem-500 (Union Carbide) con el método del azul de metiltimol, acidificando y diluyendo a 1/5. El creatininio en suero se ha determinado en un analizador SMAC (Technicon) por el método de Jaffé modificado<sup>(8)</sup>. En orina se ha llevado tal determinación en un Centrifichem-500 por el método de Jaffé modificado en orina diluida a 1/10.

En cuanto al estudio estadístico, en el grupo a) se ha estudiado la distribución de frecuencias de cada magnitud bioquímica, su ajuste a una distribución de Gauss y se ha calculado, además de la media ( $\bar{x}$ ), el error estándar de la media (EEM), la desviación estándar ( $s$ ) y los fractiles  $x_{0,03}$ ,  $x_{0,50}$ ,  $x_{0,97}$  con objeto de establecer los valores de referencia en la población sana. En los grupos a) y b) se ha efectuado un estudio de correlación entre el cociente [calcio(II)] / [creatininio] en orina de una micción y la excreción de calcio(II) en 24 horas, expresándose como mmol/kg/día, calculando el coeficiente de correlación de Pearson y la recta de regresión.

## Resultados

En el grupo a), población supuestamente sana, se ha estudiado el ajuste de distribución de cada magnitud bio-

**Tabla I**  
Ajuste de distribución de cada magnitud bioquímica a una curva de Gauss (prueba  $\chi^2$ )

Parámetro	$P < 0,05$
[calcio(II)] / [creatininio]*	NS
Excreción mmol/kg/día	NS
Excreción mmol/día/1,73 m <sup>2</sup>	NS
Excreción mmol/24 horas	NS
[calcio(II)] / [creatininio]**	NS

\* en orina de una micción

\*\* en orina de 24 horas

NS=no significativo

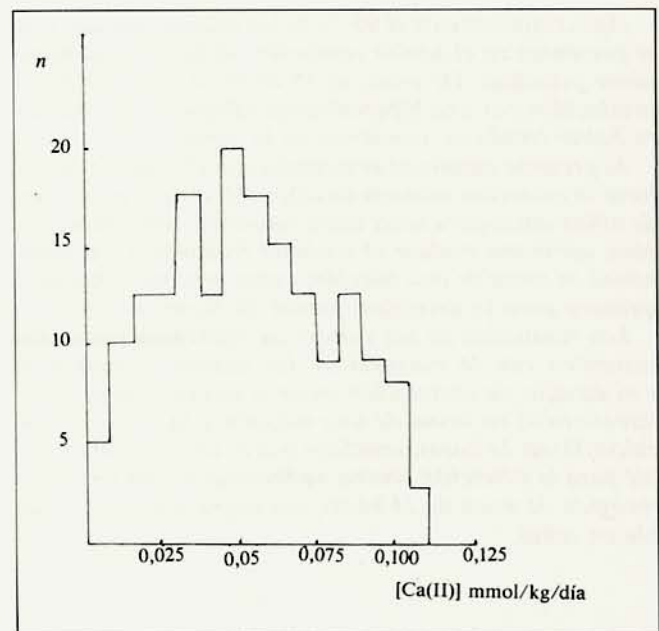


Figura 1. Distribución de frecuencias de la excreción de Calcio(II) (mmol/kg/día) en la población estudiada

química a una curva de Gauss mediante la prueba  $\chi^2$ . Los resultados se muestran en la tabla I. Todas las distribuciones siguen la curva de normalidad excepto el cociente [calcio(II)] / [creatininio] en orina de una micción.

En la figura 1, se observa la distribución de la excreción de calcio(II) en 24 horas, que se ajusta a una curva de Gauss; y en la figura 2, la distribución del cociente [calcio(II)] / [creatininio], que no se ajusta a una curva de Gauss.

Dado que no todas las distribuciones son uniformes, hemos preferido determinar para cada magnitud bioquímica los fractiles  $x_{0,03}$ ,  $x_{0,50}$ ,  $x_{0,97}$ , además de la media, el error estándar de la media y la desviación estándar. Los resultados se muestran en la tabla II, considerando como

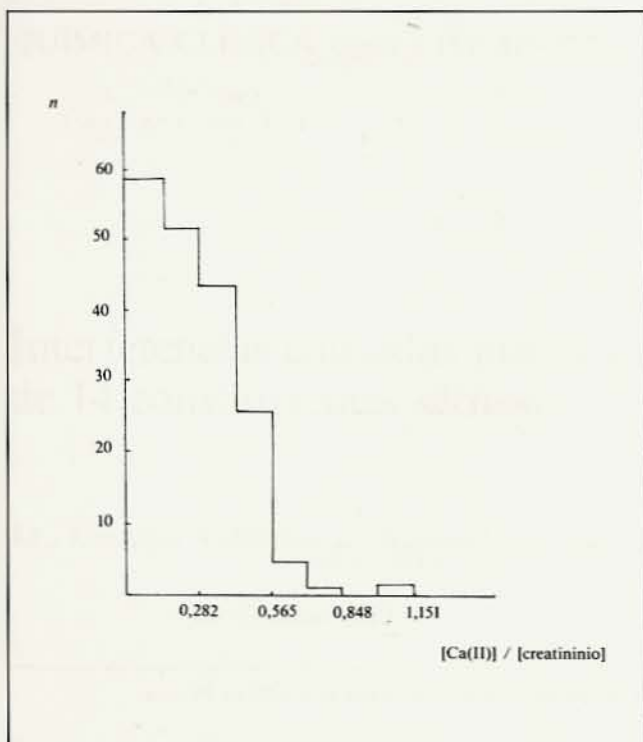


Figura 2. Distribución de frecuencias del cociente [Ca(II)] / [creatininio] en orina de una micción en la población estudiada

valores de referencia de nuestra población, los comprendidos entre el intervalo  $x_{0,03}$  y  $x_{0,97}$  para cada magnitud.

Por otra parte, en toda la población se ha estudiado la correlación existente entre el cociente [calcio(II)] / [creatininio] en orina de una micción y la excreción urinaria de calcio(II) en 24 horas, en sus diferentes formas de expresión.

En la tabla III se muestran los resultados en términos de coeficiente de correlación.

Como la expresión más utilizada para reflejar la excreción de calcio(II) en 24 horas en mmol/kg/día, se ha estudiado también la recta de regresión entre ambas magnitudes: [calcio(II)] / [creatininio] en una micción y calcio(II) en 24 horas en mmol/kg/día. La recta se representa en la figura 3 y queda expresada como:  $y = 1,07 + 12,6x$  ( $y =$  mmol/kg/día de calcio(II) y  $x =$  [calcio(II)] / [creatininio] en orina de una micción).

En un 79 % de los pacientes estudiados se puede afirmar que todo aquel que tenía un cociente aumentado en orina de una micción ( $> 0,735$ ), presentaba una excreción aumentada de calcio(II) en 24 horas ( $> 0,09$  mmol/kg/día). Sin embargo, hay que hacer notar la presencia de falsos positivos y falsos negativos; considerando a los primeros como aquellos que presentando un cociente [calcio(II)] / [creatininio] en orina de una micción mayor de 0,735, no presentaban excreción de calcio(II) en 24 horas mayor de 0,09 mmol/kg/día; y falsos negativos, al revés. Se han obtenido un 15 % de falsos positivos y un 6 % de falsos negativos.

Tabla II  
Estadística básica de cada variable

Variable	$\bar{x}$	EEM	s	$x_{0,03}$	$x_{0,50}$	$x_{0,97}$
[calcio(II)] / [creatininio]*	0,311	0,019	0,237	0,028	0,254	0,735
Excreción de Ca(II), mmol/kg/día	0,047	0,020	0,025	0,007	0,046	0,095
Excreción de Ca(II), mmol/día/1,73 m <sup>2</sup>	2,230	0,098	1,215	0,300	2,277	4,500
Excreción de Ca(II), mmol/24 h	1,272	0,066	0,820	0,142	1,167	3,075
[calcio(II)] / [creatininio]**	0,280	0,011	0,161	0,028	0,282	0,650

\* orina de una micción

\*\* orina de 24 horas

$\bar{x}$  media

EEM = error estándar de la media

s = desviación estándar

$x_p$  = fractil de orden p

Tabla III

Coeficiente de correlación entre el cociente [calcio(II)] / [creatininio] en orina de una micción y las diferentes formas de expresión de la excreción urinaria de calcio(II) en 24 horas

	mmol/kg/día	mmol/día/1,73 m <sup>2</sup>	mmol/24 h	[calcio(II)] / [creatininio] en 24 horas
[calcio(II)] / [creatininio] en una micción	0,697*	0,712*	0,668*	0,754*

(\*)  $P < 0,05$

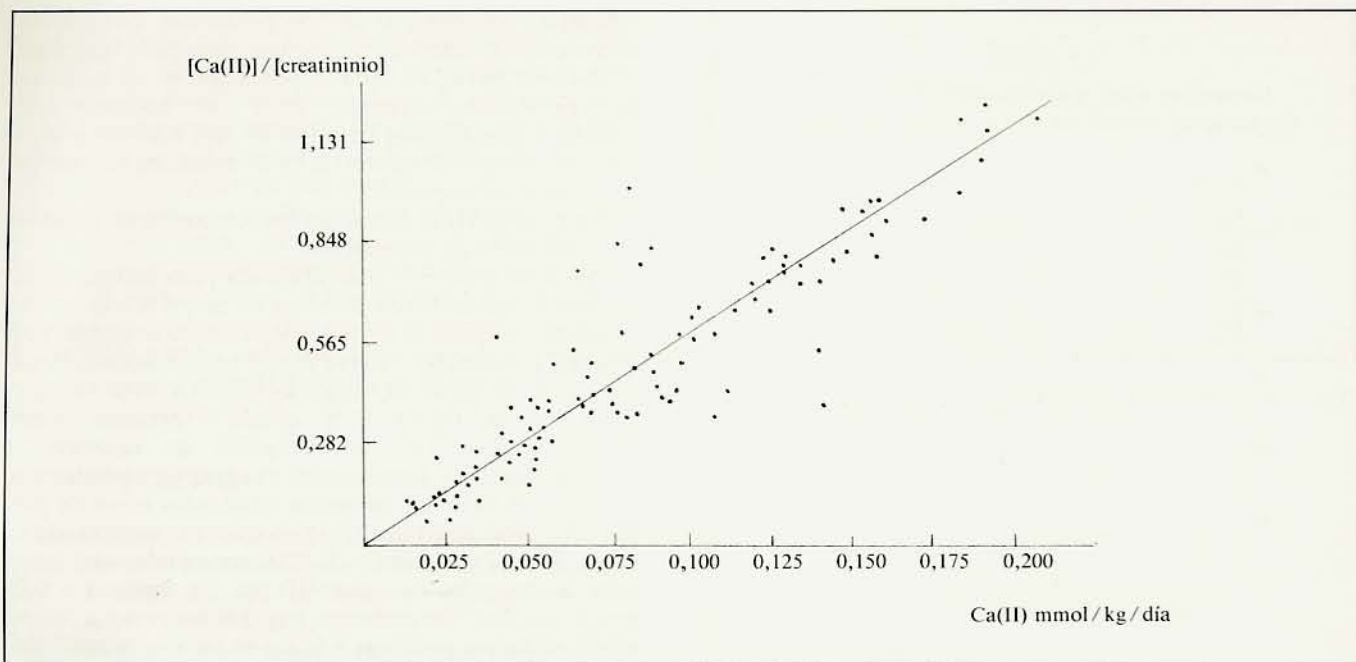


Figura 3. Recta de regresión entre el cociente  $[Ca(II)] / [creatininio]$  en orina de una micción y la excreción de  $Ca(II)$  en 24 horas (mmol/kg/día)

## Discusión

La hipercalcemia es una entidad difícil de definir en términos absolutos, ya que depende de muchos factores. Como consecuencia los límites de un estado normocalcémico no están claramente definidos. Sin embargo, es útil dentro de cada área y de cada hospital realizar un estudio suficientemente amplio y representativo de la población a la que se atiende, con objeto de disponer de unos valores de referencia propios, que permitan el manejo del paciente hipercalcémico.

Nuestros resultados, en cuanto a valores de referencia, coinciden con la mayoría de los autores. Así, Nordin<sup>(9)</sup>, Moore<sup>(10)</sup>, Ghazali<sup>(11)</sup> y Broadus<sup>(12)</sup>, afirman que un individuo que excreta más de 0,1 mmol/kg/día (4mg/kg/día) presenta hipercalcemia. Nuestro límite fijado en 0,095 mmol/kg/día es prácticamente igual.

En cuanto al cociente  $[Ca(II)] / [creatininio]$  en orina de una micción, presentamos valores semejantes a Stapleton<sup>(13)</sup> y Moore<sup>(14)</sup> que proponen como límite superior 0,848 y 0,820 frente a 0,735 ( $\alpha_{0,97}$ ) que proponemos nosotros.

En la población patológica, todos los individuos diagnosticados de hipercalcemia, litiasis y nefrocalcinosis presentan valores de excreción urinaria de calcio superiores a los mencionados, así como el 18 % de las hematurias.

En cuanto al estudio de correlación del cociente  $[Ca(II)] / [creatininio]$  en orina de una micción con la excreción de calcio(II) en 24 horas, la presencia de falsos positivos se ha explicado por una mala recogida de orina ( $< 0,132$  mmol/día de creatinina urinaria), y la presencia de falsos negativos podría deberse a casos de hipercalcemia absorptiva (la orina de una micción está recogida en ayunas generalmente).

Por tanto, podemos concluir que cuando se interpreta adecuadamente el cociente  $[Ca(II)] / [creatininio]$  en orina de una micción es una buena magnitud bioquímica para la detección precoz de hipercalcemia, cuya deter-

minación sencilla y barata evita la recogida de orina de 24 horas.

Es útil manejar esta magnitud bioquímica en poblaciones de riesgo, recomendando un estudio completo de hipercalcemia en aquellos pacientes que presenten un cociente  $[Ca(II)] / [creatininio]$  mayor de 0,735.

## Agradecimientos

Agradecemos a Trinidad Rodríguez Gómez y a Antonio Fernández Morales su colaboración.

## Bibliografía

1. Pak CYC, Britton F, Peterson R y col. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med* 1980; 69: 19-28.
2. Baram DT. Hipercalcemia. *Amer J Dis Child* 1982; 136: 667-669.
3. Stapleton FB, Noe NH, Roy S, Jerkins G. Hipercalcemia in children with urolithiasis. *Amer J Dis Child* 1982; 136: 675-678.
4. Moore ES. Hipercalcemia in children. *Contrib Nefrol* 1987; 27: 20-32.
5. Proessman W, Degraeuwe D. L'hipercalcémie idiopathique chez l'enfant. *Am Pediatr (Paris)* 1986; 33: 227-233.
6. Nordin BEC. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium creatinine ratio. *Lancet* 1959; 2: 368-373.
7. Gitelman HJ. An improved automated procedure for the determination of calcium in biological specimens. *Anal Biochem* 1967; 18: 520-523.
8. Jaffé MZ. Ueber den Niederschlag, welchem Pikriusäure in normalen Harn erzeugt und eine neue Reaction des Kreatinins. *Physiol Chem* 1906; 10: 391-400.
9. Nordin BEC, Hopkinson A, Peacock M. The measurement and the meaning of urinary calcium. *Clin Orthop Relat Res* 1967; 52: 293-332.
10. Nordin BEC. Hipercalcemia. *Clin Sci Molec Med* 1977; 52: 1-4.
11. Moore ES y col. Idiopathic Hypercalcemia in children. Prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978; 92:906-910.
12. Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974; 49: 97-101.
13. Broadus AE y col. A consideration of absorptive hypercalcemia. *J Clin Endoc Metab* 1984; 58: 161-169.